

03337/HG  
FP-0149

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年12月25日

出 願 番 号

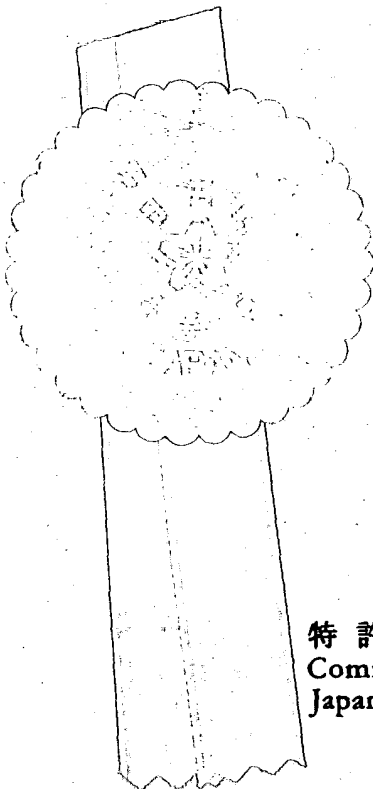
Application Number:

特願2000-392983

出 願 人

Applicant(s):

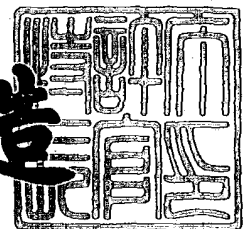
三共株式会社  
宇部興産株式会社



2001年11月 9日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3098957

【書類名】 特許願

【整理番号】 2000227KB

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/495

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

    【氏名】 浅井 史敏

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

    【氏名】 杉立 収寛

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

    【氏名】 小川 武利

【発明者】

    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内

    【氏名】 井上 輝比古

【特許出願人】

    【識別番号】 000001856

    【氏名又は名称】 三共株式会社

【特許出願人】

    【識別番号】 000000206

    【氏名又は名称】 宇部興産株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100081400

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 大野 彰夫

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 010216

特2000-392983

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704937

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 血小板凝集抑制剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン又はその薬理上許容し得る塩と、

アスピリンとを含有する医薬組成物。

【請求項 2】

2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン又はその薬理上許容し得る塩と、

アスピリンとを含有する、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の治療又は予防のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れた血小板凝集抑制作用を有し、医薬（特に、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の治療薬又は予防薬）として有用な、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン又はその薬理上許容し得る塩と、アスピリンとを含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジンは、特開平 6-41139 号公報に記載され、優れた血小板凝集抑制作用を有する化合物である。

【0003】

アスピリンにもまた、弱いながら血小板凝集抑制作用を有することが知られている。

【0004】

しかしながら、これら2化合物を組み合わせた医薬は、知られていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者等は、さらに優れた血小板凝集抑制作用を有し、かつ、さらに毒性も少ない医薬について研究を重ねた結果、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容し得る塩と、アスピリンとを組み合わせ使用することにより、上記目的を達成し得ることを見出すに至った。

【0006】

本発明は、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容し得る塩と、アスピリンとを含有する医薬組成物（特に、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の治療又は予防のための医薬組成物）、あるいは、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容し得る塩と、アスピリンとを同時又は時間を変えて投与するための医薬組成物（特に、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の治療又は予防のための医薬組成物）を提供する。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明は、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容し得る塩と、アスピリンとを含有する医薬組成物（特に、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の治療又は予防のための医薬組成物）、あるいは、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又

はその薬理上許容し得る塩と、アスピリンとを同時又は時間を変えて投与するための医薬組成物（特に、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の治療又は予防のための医薬組成物）である。

【0008】

2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン及びその薬理上許容し得る塩は、特開平6-41139号公報、特願2000-205396号又は特願2000-266780号に記載されている。

【0009】

本発明の有効成分の一つである2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジンの「薬理上許容し得る塩」とは、例えば、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩；酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩のような有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩をあげることができ、好適には、塩酸塩又はマレイン酸塩である。

【0010】

また、本発明の有効成分である2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン等は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も本発明に包含される。

【0011】

さらに、本発明の有効成分である2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[

3, 2-c] ピリジン等は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。

【0012】

さらにまた、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン等は、不斉炭素を有するが、本発明においては、光学異性体及びそれらの異性体の混合物をも包含し、かつ、これらの水和物も包含する。

【0013】

【発明の実施の形態】

本発明の医薬組成物である、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン等とアスピリンとを含有する医薬組成物は、例えば、安定または不安定狭心症などを含む血小板凝集によって誘発される病状；不安定狭心症、脳虚血発作、血管形成術、血管内膜切除術もしくはステント留置後の再狭窄のようなアテローム性動脈硬化症または糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患のような心臓血管および脳血管系の疾患；あるいは血栓崩壊後の再血栓症、梗塞、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、血液透析もしくは心房性細動に伴うまたは血管補綴もしくは大動脈-冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患等のような、血栓又は塞栓によって引き起こされる治療又は予防に有用である。

【0014】

本発明によれば、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン等とアスピリンとは、それらが組み合わせられ、使用されることより各々の単剤と比べ、優れた効果を示す。又、このような効果は、必ずしも2系統の薬剤が同時に体内に存在していなくてももたらされる。即ち、2系統の薬剤が同時にある程度以上の血中濃度を有さなくても効果を示すのである。推測によれば、本発明に使用される2系統の薬剤は、共に、生体内に取り込まれて受容体に到達すれば、生体内の「スイッチ」を入れる作用を果たし、従って、投与後の経過時間につれてもはやその血中濃度では作用を示さないように見えても、実際は「ス

イッチ」はすでに入っており、一方の系統の物質が有する血栓又は塞栓によって引き起こされる治療又は予防効果が奏される。この状態において、他方の系統の薬剤が投与されると、その薬剤が有する血栓又は塞栓によって引き起こされる治療又は予防効果に加えて、先に投与された薬剤の効果が合さり、優れた効果が得られる。勿論、临床上は両系統の薬剤が同時に投与されることが便宜であり、それゆえ、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン等とアスピリンは、配合剤の形態で投与することができる。製剤技術上、両薬剤を物理的に同時に混合することが好ましくない場合は、それぞれの単剤を同時に投与することもできる。また、前述のとおり、2系統の薬剤は同時に投与しなくても優れた効果を奏するので、それぞれの単剤を適当な間隔を置いて相前後して投与することもできる。かかる2系統の薬剤によりもたらされる優れた効果が達成されるのに許容される最大限の2系統薬剤の投与間隔は、临床上または動物実験により確認することができる。

## 【0015】

本発明において使用される2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン等とアスピリンの投与ルートは、一般的に経口ルートである。

## 【0016】

従って、2系統の薬剤は、それぞれ単独で別々の単位投与形態に、又は、混合して物理的に1個の単位投与形態に調製することができる。かかる単位投与形態は、たとえば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等であり得、通常の製剤技術により調製することができる。

## 【0017】

本発明において使用される2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン等とアスピリンの投与量と投与比率は、個々の薬剤の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により大幅に変化し得るが、一般的に言って、それらの成人当りの用量(mg薬量/日)は、経口投与の場合には、それぞれ



1回あたり下限0.01mg（好適には1mg）、上限1000mg（好適には500mg）を、静脈投与の場合には1回当たり下限0.01mg（好適には0.1mg）、上限500mg（好適には250mg）を成人に対して1日乃至7日当たり1乃至7回症状に応じて投与することができる。

【0018】

これら2系統の薬剤の投与量の比率も、また、大幅に変わり得るが、一般的に言って、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン等とアスピリンの投与量比率は、重量比で、1:500ないし500:1の範囲内であり得る。

【0019】

本発明において、2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン等とアスピリンは、それぞれ上記の投与量を1日1回、または数回に分割して、それぞれを同時に、または時間を異にして別々に、投与される。

【0020】

以下に、実施例及び製剤例をあげて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0021】

【実施例】

（実施例1）血栓形成抑制作用

試験動物は、7週齢のSD系雄性ラットを日本SLCより購入して、一群6匹として使用した。

【0022】

2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジンは、特開平6-41139号に記載された方法で製造して、使用し、アスピリンは、シグマ化学（株）より購入したものを使用した。両薬剤は、5%（w/v）アラビアゴム液に懸濁し、各試験動物には、1ml/kgとなるように適宜希釈して、経口投与した

## 【0023】

Umetsuらにより報告されたラット動静脈シャント血栓モデル（文献Thromb. Haemost., 39, 4-83(1978)）を若干改良した方法で薬物の抗血栓作用を評価した。

## 【0024】

シャントチューブは以下のように作製した。すなわち、長さ12cmの医療用シリコンチューブ（内径：1.5mm、外径：2.5mm、カネカ・メディックス（株）より購入）の両端に7cmのシリコン被覆したポリエチレンチューブ（内径：0.5mm、外径：1.0mm、夏目製作所（株）より購入）を、0.7cmの医療用シリコンチューブ（内径：1.0mm、外径：1.5mm、カネカ・メディックス（株）より購入）をコネクタに用いて連結した。12cmのシリコンチューブ内に長さ10cmの手術用絹糸を設置した。

## 【0025】

各試験動物を、ペントバルビタールナトリウム（アボットラボラトリーから購入）を40mg/kg腹腔内注射することにより麻酔し、頸静脈及び反対側の頸動脈を露出させた。ヘパリン溶液（30unit/kg、扶桑薬品工業（株）より購入）を満たしたシャントチューブをカニューレションして動静脈シャントを形成した。

## 【0026】

試験薬物を経口投与し、2時間後に血液をシャント内に循環させはじめた。血液の循環を始めてから30分後、シャントチューブをはずし、絹糸に付着した血栓重量を測定した。結果を表1に示した。

## 【0027】

【表1】 成績は平均±標準誤差（N=6）で表示している。

化合物A (mg/kg)	アスピリン (mg/kg)	血栓重量 (mg)	抑制率 (%)
0	0	52.3 ± 1.2	-
0	10	46.6 ± 2.8	12.3 ± 4.4

0.3	-	43.5 ± 2.1	17.0 ± 4.1
0.6	-	37.5 ± 2.1	28.3 ± 4.0
0.3	10	30.5 ± 3.5	41.8 ± 6.6
0.6	10	23.2 ± 3.8	55.7 ± 7.2

化合物 A : 2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フル  
オロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン  
(製剤例 1) 錠剤

【 0 0 2 8 】

【表 2】

化合物 A	10.0 mg
アスピリン	12.5 mg
乳糖	175.5 mg
トウモロコシデンプン	50.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg

計 250 mg

化合物 A : 2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フル  
オロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジ  
ン

上記処方の粉末を混合し、打錠機により打錠して、1錠 250 mg の錠剤とす  
る。この錠剤は必要に応じて、フィルムコーティング又は糖衣を施すことができ  
る。

【 0 0 2 9 】

【発明の効果】

本発明の 2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フル  
オロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン等

とアスピリンとを含有する医薬組成物は、例えば、安定または不安定狭心症などを含む血小板凝集によって誘発される病状；不安定狭心症、脳虚血発作、血管形成術、血管内膜切除術もしくはステント留置後の再狭窄のようなアテローム性動脈硬化症または糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患のような心臓血管および脳血管系の疾患；あるいは血栓崩壊後の再血栓症、梗塞、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、血液透析もしくは心房性細動に伴うまたは血管補綴もしくは大動脈-冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患等のような、血栓又は塞栓によって引き起こされる治療又は予防に有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

優れた血小板凝集抑制剤を提供することを目的とする。

【解決手段】

2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容し得る塩と、アスピリンを含有する医薬

【選択図】 なし。

特2000-392983

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-392983
受付番号	50001671811
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成12年12月26日

### <認定情報・付加情報>

【提出日】 平成12年12月25日

特 2000-392983

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001856]

1. 変更年月日 1990年 8月15日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

氏 名 三共株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000206]

1. 変更年月日 1990年 8月28日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 山口県宇部市西本町1丁目12番32号  
氏 名 宇部興産株式会社
2. 変更年月日 2001年 1月 4日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 山口県宇部市大字小串1978番地の96  
氏 名 宇部興産株式会社